

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 013 642 A2**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
28.06.2000 Patentblatt 2000/26

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C07C 323/25**, C07F 13/00,  
C07H 21/00, A61K 51/10,  
A61K 51/08, A61K 51/04

(21) Anmeldenummer: 99250440.7

(22) Anmeldetag: 16.12.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU**  
**MC NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorität: 21.12.1998 DE 19860289

(71) Anmelder:  
**Schering Aktiengesellschaft**  
**13353 Berlin (DE)**

(72) Erfinder:  
• Hilger, Christoph Stephan, Dr.  
13353 Berlin (DE)  
• Berndorff, Dietmar, Dr.  
16540 Hohen-Neuendorf (DE)  
• Blume, Friedhelm, Dr.  
13505 Berlin (DE)  
• Dinkelborg, Ludger, Dr.  
13465 Berlin (DE)  
• Heldmann, Dieter, Dr.  
13509 Berlin (DE)

(54) **Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium**

(57) Es werden neue Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium und die Anwendung dieser Verbindungen in der Radiodiagnostik und Radiotherapie beschrieben. Die neuen Chelatoren werden an sich in erkranktem Gewebe anreichernde Substanzen gekoppelt.

BEST AVAILABLE COPY

EP 1 013 642 A2

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Radiopharmaka und beschreibt neue Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium.

**[0002]** Komplexe mit radioaktiven Metallen werden in der Radiodiagnostik und Radiotherapie schon sehr lange verwendet. Am häufigsten wird das Radionuklid Technetium-99m verwendet, da es aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften (keine Korpuskularstrahlung, geringe Halbwertszeit von 6.02 h, gute Detektierbarkeit durch seine 140 KeV  $\gamma$ -Strahlung), seiner geringen biologischen Halbwertszeit sowie seiner breiten Verfügbarkeit besonders gut für eine in-vivo-Anwendung geeignet ist. Zur Synthese von Technetium-99m-Komplexen wird Pertechnetat zunächst aus einem Nuklidgenerator gewonnen und durch Verwendung geeigneter Reduktionsmittel (z.B.  $\text{SnCl}_2$ ) in eine niedrigere Oxidationsstufe überführt, die anschließend durch einen geeigneten Chelator stabilisiert wird. Da Technetium in einer Reihe von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, welche die pharmakologischen Eigenschaften durch Veränderungen der Ladung eines Komplexes stark verändern können, ist es notwendig, Chelatoren bzw. Komplexliganden für Technetium-99m bereitzustellen, die Technetium sicher, fest und stabil in einer definierten Oxidationsstufe binden können. Die Chelatoren verhindern in vivo ablaufende Redoxprozesse bzw. Technetiumfreisetzungs-Reaktionen. Derart unerwünschte Reaktionen erschweren eine sichere Diagnostik von Erkrankungen, da die Anreicherung des Radiopharmakons in Läsionen, die Pharmakokinetik des Radiopharmakons und dessen Ausscheidung durch seine Metabolite bestimmt wird.

**[0003]** Als geeignete Komplexbildner für Technetium- und Rheniumisotope gelten z.B. zyklische Amine [Troutner, D. E. et al., J. Nucl. Med. **21**, 443 (1980)], die aber den Nachteil haben, daß sie erst ab einem pH-Wert > 9 in der Lage sind, Technetium-99m in guten Ausbeuten zu binden.  $\text{N}_2\text{O}_2$ -Systeme [Pillai, M. R. A., Troutner, D. E. et al., Inorg. Chem. **29**, 1850 (1990)] befinden sich in der klinischen Anwendung. Nichtzyklische  $\text{N}_4$ -Systeme, wie z.B. das HMPAO, haben nur eine geringe Komplexstabilität. Tc-99m-HMPAO muß wegen seiner Instabilität [Ballinger, J. R. et al., Appl. Radiat. Isot. **42**, 315 (1991); Billingham, M. W. et al., Appl. Radiat. Isot. **42**, 607 (1991)] sofort nach seiner Markierung appliziert werden, damit der Anteil an Zerfallsprodukten, die eine andere Pharmakokinetik und Ausscheidung als das Diagnostikum besitzen, klein gehalten werden kann. Die radiochemischen Verunreinigungen erschweren die Erkennung der zu diagnostizierenden Erkrankungen.  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Chelatoren [Bormans, G. et al., Nucl. Med. Biol. **17**, 499 (1990)] wie z.B. Ethylendicystein [Verbruggen, A. M. et al., J. Nucl. Med. **33**, 551 (1992)] erfüllen zwar die Forderung nach hinreichender Stabilität des entsprechenden Technetium-99m-Komplexes, bilden aber erst ab einem pH-Wert > 9 Radiodiagnostika mit einer Reinheit über 69%.  $\text{N}_3\text{S}$ -Systeme [Fritzberg, A., EPA 0 173 424 und EPA 0 250 013] bilden zwar stabile Technetium-99m-Komplexe, müssen aber zum Einbau des Radioisotops auf Temperaturen von ca. 100°C erhitzt werden. Ein weiterer Nachteil der  $\text{N}_2\text{S}_2$  und  $\text{N}_3\text{S}$ -Systeme besteht darin, daß diese teilweise rasch und ohne spezifische Anreicherung vom Organismus ausgeschieden werden, so daß diese nur als Nierenfunktionsdiagnostika in der Klinik Anwendung finden. Sie besitzen daher nur eine eingeschränkte Verwendbarkeit. Die Kopplung solcher Chelate bzw. Chelatbildner an sich selektiv in Krankheitsherden anreichernden Substanzen ist mit einfachen Mitteln nicht zu lösen, so daß sich diese im allgemeinen unspezifisch im Organismus verteilen.

**[0004]** In den letzten Jahren ist das Verlangen nach sich spezifisch in erkrankten Geweben anreichernden Radiodiagnostika und Radiotherapeutika gestiegen. Dies kann erreicht werden, wenn Komplexbildner leicht an sich selektiv in Läsionen anreichernde Substanzen gekoppelt werden können und dabei ihre günstigen Komplexierungseigenschaften nicht verlieren. Da aber häufig nach Kopplung eines Komplexbildners an ein solches Molekül eine Abschwächung der Komplexstabilität beobachtet wird, erscheinen die bisherigen Ansätze zur Kopplung von Chelatbildnern an sich selektiv anreichernde Substanzen wenig zufriedenstellend. Die Ursache liegt darin begründet, daß ein diagnostisch nicht tolerierbarer Anteil des Isotops aus dem Konjugat in vivo freigesetzt wird [Brechtel, M. W. et al., Inorg. Chem. **25**, 2772 (1986)]. Es ist deshalb notwendig, bifunktionelle Komplexbildner bereitzustellen, die sowohl funktionelle Gruppen zur stabilen Bindung des gewünschten Metallions als auch eine oder mehrere weitere funktionelle Gruppen zur Bindung des selektiv anreichernden Moleküls tragen. Solche bifunktionellen Liganden ermöglichen eine spezifische, chemisch definierte Bindung von Technetium- oder Rhenium-Isotopen an verschiedenste biologische Materialien; auch dann, wenn ein sogenanntes Prelabeling durchgeführt wird. Es wurden einige Chelatbildner beschrieben, die z.B. an monoklonale Antikörper (z.B. EP 247 866 und EP 188 256) oder Fettsäuren (EP 200 492) gekoppelt wurden. Als Chelatbildner wurden jedoch die bereits erwähnten  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Systeme verwendet, die aufgrund ihrer geringen Stabilität wenig geeignet sind. Da sowohl die Eigenschaften der sich selektiv anreichernden Substanzen sowie die Mechanismen, nach denen sie in Läsionen angereichert werden, sehr unterschiedlich sind, ist es weiterhin notwendig, den kopplungsfähigen Chelatbildner zu variieren und den physiologischen Anforderungen des Kopplungspartners hinsichtlich seiner Lipophilie, Hydrophilie, Membranpermeabilität bzw. -impermeabilität anpassen zu können.

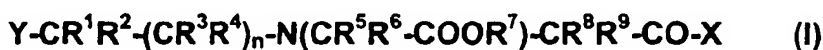
**[0005]** Um die referierten Nachteile und Limitierungen der etablierten Chelatoren sowie deren Konjugate mit Biomolekülen, die selektiv in erkrankten Geweben akkumulieren, zu umgehen, ist in den letzten Jahren versucht worden, Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Verbindungen für das Labeling von solchen Biomolekülen zu verwenden (Lit. R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)). Da

jedoch Tricarbonyl-Technetium-I-triaqua-Ionen und Tricarbonyl-Rhenium-I-triaqua-Ionen mit hoher Stabilität, unspezifisch und schnell von Serumproteinen gebunden werden, konnten bisher keine hinreichend stabile Konjugate zwischen sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen mit Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Komplexen synthetisiert werden.

5 [0006] Die Internationale Patentanmeldung WO 98/48848 beschreibt eine allgemeine Methode zur Herstellung von Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Komplexen. Spezielle Chelatoren, die an Biomoleküle gekoppelt werden können und mit deren Hilfe besonders stabile Komplexe erhalten werden, werden in dieser Anmeldung nicht genannt.

10 [0007] Aufgabe der Erfindung war es daher, stabile Tricarbonyl-Technetium-I- und Tricarbonyl-Rhenium-I-Komplexe zu entwickeln, die an unterschiedliche, sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Verbindungen gekoppelt werden können. Weitere Aufgabe der Erfindung war es, solche koppelbaren Chelatoren oder Komplexe bereitzustellen, die über eine große chemische Variationsbreite der Substituenten verfügen, um diese den oben referierten Erfordernissen anpassen zu können. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der Verbindungen sowie die die Verbindungen enthaltenden pharmazeutische Mittel.

15 [0008] Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelöst



20

worin

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht;

25

30  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8$  und  $R^9$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

30

$R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht;

35

40 X einen Rest  $O-R^7$  darstellt oder einen Rest  $NR^{10}R^{11}$  bedeutet, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen;

45

50 Y für einen  $R^{12}$ -S-Rest steht, worin  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{12}$  einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellt;

50

55 oder Y für einen  $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Alde-

hyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

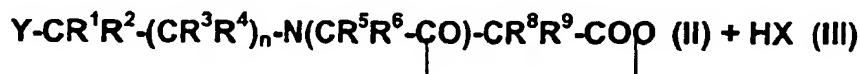
[0009] Bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  und  $R^9$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen. Weiter sind solche Verbindungen bevorzugt, bei denen  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation steht.

[0010] Der Rest Y steht bevorzugt für einen monocyclischen Heteroaromaten oder einen Rest  $R^{12}$ -S, worin  $R^{12}$  bevorzugt für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ -

$C_{60}$ -Alkylrest steht. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen der Rest  $R^{12}$  eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylkette darstellt.

[0011] Der Rest X steht bevorzugt für eine Gruppe  $O-R^7$ , worin  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht. Weiter steht der Rest X bevorzugt für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$ , worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen, oder für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$ , worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkylrest stehen.

[0012] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfolgt dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema

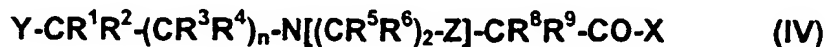


umsetzt, worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und H in HX für ein Proton steht.

[0013] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Technetium-99m- oder Re-Tricarbonylkomplexe erfolgt durch Reaktion der vorsynthetisierten Technetiumtricarbonyl- bzw. Rheniumtricarbonyl-Precursor [R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] mit den erfindungsgemäßen Tridentaten.

[0014] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  und  $R^9$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

X einen Rest  $O-R^7$  darstellt oder einen Rest  $NR^{10}R^{11}$  bedeutet, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen;

Y für einen  $R^{12}$ -S-Rest steht, worin  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{12}$  einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen  $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

Z für einen  $R^{12}$ -S-Rest steht, worin  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen  $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren Komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

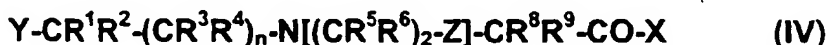
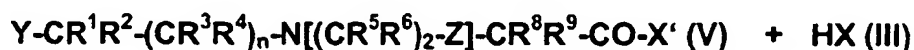
[0015] Bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  und  $R^9$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen. Der Rest Y steht bevorzugt für einen Rest  $R^{12}$ -S, worin  $R^{12}$  bevorzugt für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkylrest steht. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen der Rest  $R^{12}$  eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylkette darstellt.

[0016] Der Rest X steht bevorzugt für eine Gruppe  $O-R^7$ , worin  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht. Weiter steht der Rest X bevorzugt für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$ , worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen, oder für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$ , worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkylrest stehen.

[0017] Der Rest Z steht bevorzugt für einen  $R^{12}$ -S-Rest worin  $R^{12}$  bevorzugt eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylkette darstellt.

[0018] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) erfolgt dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem

Reaktionsschema



umsetzt, worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben,  $X'$  für eine Abgangsgruppe wie z.B. ein Halogenatom steht und H in HX für ein Proton steht.

[0019] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Technetium-99m- oder Re-Tricarbonylkomplexe erfolgt durch Reaktion der vorsynthetisierten Technetiumtricarbonyl- bzw. Rheniumtricarbonyl-Precursor [R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] mit den erfindungsgemäßen Tridentaten.

[0020] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind radiopharmazeutische Zusammensetzungen zur nicht invasiven in-vivo-Darstellung von Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) sowie gegebenenfalls in der Galenik übliche Zusätze enthalten. Die radiopharmazeutische Zusammensetzung wird in einer Menge von 0,1mCi bis 1Ci, bevorzugt von 1mCi bis 500mCi pro 70 kg Körpergewicht einem Patienten verabreicht. Die vom Patienten abgegebene Strahlung wird mittels einer Gamma-Kamera aufgezeichnet.

[0021] Überraschenderweise zeigten die synthetisierten und mit Tc-99m-Tricarbonyl- oder Re-Tricarbonyl-markierten Chelate eine höhere Stabilität als vergleichbare  $N_3S$ - und  $N_2S_2$ -Systeme, die in der Literatur beschrieben wurden. So wurden z.B. bei einer erfindungsgemäßen Substanz (Beispiel 2b) keine Zersetzungsprodukte nach 26 stündiger Inkubation im Serum beobachtet. Die Komplexe sind so stabil, daß bei Raumtemperatur kein Austausch der Chelatoren gegen Histidin erfolgt. Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Chelate und Tricarbonyl-Tc-99m- und Re-Tricarbonyl-Komplexe sind damit eindeutig besser für diagnostische und therapeutische Zwecke geeignet als die bisher bekannten Systeme. Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß deren Synthesen ohne Verwendung von Schwefelschutzgruppen geführt werden können. Dies macht deren Synthese sehr einfach, und zusätzlich bieten speziell solche erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen den Vorteil, daß nach radiochemischer Markierung keine weiteren Fremdmoleküle in den zur Radiodiagnostik bzw. Radiotherapie intravenös zu applizierenden Lösungen enthalten sind. Solche Fremdmoleküle stören häufig die Biodistribution des Radiopharmakons und können den diagnostischen Informationsgehalt der SPECT-Bildgebung nachteilig beeinflussen. Außerdem können die Markierungen an solchen Liganden bzw. deren Kopplungsprodukte an sich selektiv in erkrankten Geweben anrei-

chernden Substanzen unter sehr milden Bedingungen vorgenommen werden. So gelingt die Markierung der erfindungsgemäßen Liganden bzw. der Kopplungsprodukte an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen bei Raumtemperatur und bei physiologischem pH-Wert, ohne daß vorher unter Einwirkung von Basen, Säuren oder anderen dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen die Schutzgruppen abzuspalten wären. Dies gewährleistet, daß durch solche Hilfsstoffe die häufig sehr empfindlichen, sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen nicht chemisch verändert werden, was häufig deren selektive Anreicherung in erkranktem Gewebe herabsetzt und somit den Informationsgehalt der SPECT-Aufnahmen nachteilig beeinflussen würde.

[0022] Die Kopplung an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden [z.B. Fritzberg et al.; J. Nucl. Med. 26, 7 (1987)], beispielsweise durch Reaktion von elektrophilen Gruppen des erfindungsgemäßen Komplexliganden mit nukleophilen Zentren der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen. Ansonsten werden nukleophile Gruppen des Chelators mit elektrophilen Gruppen der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen gekoppelt.

[0023] Als Kopplungspartner sind u.a. verschiedene Biomoleküle vorgesehen sowie biologische Liganden, die an spezifische Rezeptoren binden und so ein in ihrer Rezeptordichte verändertes Gewebe erkennen können. Hierzu gehören z.B. modifizierte oder unmodifizierte Peptide, unmodifizierte oder modifizierte Proteine, Steroidhormone oder deren Derivate, Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, modifizierte DNA- oder RNA-Oligonukleotide sowie modifizierte oder unmodifizierte Aptamere oder PNA-Moleküle.

[0024] Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexbildner gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze in wäßrigem Medium löst und anschließend steriltfiltriert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer, Zusätze von Elektrolyten (z.B. Natriumchlorid) und gegebenenfalls Stabilisatoren. Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel liegt in Form einer Lösung oder in lyophilisierter Form vor und wird kurz vor der Applikation mit einer Lösung des Tc-99m-Tricarbonyl- oder Re-Tricarbonyl-Precursor versetzt.

[0025] Bei der nuklearmedizinischen in-vivo-Anwendung werden die erfindungsgemäßen Mittel intravenös, intraarteriell, peritoneal oder intratumoral injiziert.

[0026] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

#### BEISPIEL 1: HERSTELLUNG EINES CHELATORS DER ALLGEMEINEN FORMEL(I)

##### Beispiel 1a

##### **N,N-Bis-(tert.-Butoxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin**

[0027] 3.52g (10mmol) N,N-Bis-(tert.-Butoxycarboxy-methyl)-2-brom-ethylamin werden 50ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 1.29g (10mmol) Diisopropylethylamin und 0.621g (10mmol) Ethylmercaptan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung zweimal mit halbgesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Dichlormethan/Methanol 99:1).

Ausbeute: 1.82g (54.6%), weißer Schaum.

##### Elementaranalyse:

C 57.63	H 9.37	N 4.20	O 19.19	S 9.61
C 57.43	H 9.57	N 4.12	O	S 9.32

##### Beispiel 1b

##### **N,N-Bis-(Hydroxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin-hydrochlorid**

[0028] 1.67g (5mmol) N,N-Bis-(tert.-Butoxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin werden in 12ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 6ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt das resultierende Reaktionsgemisch 1h bei Raumtemperatur und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 10ml absolutem Diethylether verrieben. Anschließend wird das Produkt abfiltriert und im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.529 (59%), weißes Pulver.

Elementaranalyse:					
C 37.28	H 6.26	N 5.44	O 24.83	S 12.44	Cl 13.76
C 37.02	H 6.43	N 5.16	O	S 12.20	Cl 13.52

### Beispiel 1c

#### N-(S-Ethyl-2-mercapto-eth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorid

**[0029]** 773.2mg (3mmol) N,N-Bis-(Hydroxycarboxy-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin-hydrochlorid werden in 25ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man tropft 619mg (2mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 5ml absolutem Dimethylformamid, zum Reaktionsansatz. Die resultierende Lösung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Dicyclohexylharnstoffes kann die Lösung des zyklischen Anhydrids zur Kopplung an Amino-gruppen-tragende Moleküle/Biomoleküle verwendet werden. Die Lösung ist 0.1molar an zyklischem Anhydrid.

#### BEISPIEL 2: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES UND EINES TRICARBONYL-RHENIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN PROPYLAMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

### Beispiel 2a:

#### N-(Hydroxycarboxy-methyl)-N-(N'-propyl-carbamido-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin

**[0030]** 30ml der unter Beispiel 1c beschriebenen Lösung des N-(S-Ethyl-2-mercaptoeth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorids werden mit 303.6mg (3mmol) Triethylamin und 177.3g (3mmol) Propylamin versetzt. Man rührt 1h bei Raumtemperatur, verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 92:8).

Ausbeute: 617mg (78.4%), weißes Pulver.

Elementaranalyse:				
C 50.36	H 8.45	N 10.68	O 18.29	S 12.22
C 50.18	H 8.66	N 10.41	O	S 12.03

### Beispiel 2b:

#### Tc-99m-Tricarbonylkomplex von N-(Hydroxycarboxy-methyl)-N-(N'-propyl-carbamido-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin

**[0031]** 1mg N-(Hydroxycarboxy-methyl)-N-(N'-propyl-carbamido-methyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin werden in 1ml 0.1M Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8.5) gelöst. Anschließend setzt man 370MBq [<sup>99m</sup>Tc(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Lösung [hergestellt in Anlehnung an R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] hinzu und inkubiert 30min bei Raumtemperatur. Die radiochemische Ausbeute und die radiochemische Reinheit des Radiopharmakons werden mittels HPLC geprüft (>91%).



**Beispiel 2c:**

**Stabilitätsuntersuchung des Tc-99m-Tricarbonylkomplexes von N-(Hydroxycarboxymethyl)-N-(N'-propylcarbamidomethyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin:**

[0032] Die nach Beispiel 2b hergestellte Lösung wird mit 10 mg Histidin versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die radiochemische Zusammensetzung mit der HPLC auf einer RP18-Säule untersucht. Das Chromatogramm ist unverändert. Der zu Vergleichszwecken hergestellte Tricarbonylkomplex mit Histidin hat erheblich kürzere Retentionszeiten.

**Beispiel 2d:**

**Herstellung des Rhenium-Tricarbonylkomplexes von N-(Hydroxycarboxymethyl)-N-(N'-propylcarbamidomethyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin:**

[0033] 49,3 mg Tetrabutylammoniumperrhenat und 139 mg Tetrabutylammoniumchlorid werden in 5 ml Diethylenglykol-dimethylether gelöst, die Lösung mit Kohlenmonoxid gesättigt und unter CO-Atmosphäre 1,5 ml einer 1-molaren Boran-Lösung in THF zugetropft. 4 Stunden wird bei einer Ölbadtemperatur von 110°C nachgerührt, dabei wird ein langsamer CO-Gasstrom durchgeleitet. Nach dem Abkühlen wird zu der so entstandenen Lösung eine Lösung von 39,3 mg N-(Hydroxycarboxymethyl)-N-(N'-propylcarbamidomethyl)-S-ethyl-2-mercaptoethylamin in 1 ml THF zuge-  
tropft und anschließend 30 Minuten zum Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatografie mit dem Laufmittel 90% Methylenchlorid und 10% Methanol aufgereinigt.

Ausbeute 33,7 mg = 63,6%. Strukturnachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS.

**BEISPIEL 3: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN EIN OLIGONUCLEOTID GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)**

**Beispiel 3a**

**5'-(6-Aminoethylphosphato)-GGAGIUICTUIUAGGICAGICGICGIIUIUIUICGAGICTUAICTUICTIC-3'-3'-dT (f: 2'-F)**

[0034] Das 33mer-Oligonukleotid GGAGIUICTUIUAGGICAGICGICGIIUIUIUICGAGICTUAICTUICTIC (f: 2'-F), wurde in 3'-3'-dT gecappter Form in üblicher Weise mittels eines Syntheseautomaten der Fa. Pharmacia hergestellt (siehe Oligonucleotides and Analogues, A Practical Approach, Ed. F. Eckstein, Oxford University Press Oxford, New York, Tokyo, 1991), wobei sich das Oligonukleotid noch auf der Säule des festen Trägers befand. Durch Reaktion mit Trichloressigsäure in Dichlormethan wurde die 5'-Hydroxylgruppe freigesetzt. Die Beladung der Säule betrug ca. 10mg an 34-mer. Zum Anknüpfen des Aminolinkers wurde die Säule mit einer Lösung von 50µmol β-Cyanoethyl-N,N-diisopropylamino-6-(trifluoracetamido)-1-hexyl-phosphoramidit [hergestellt nach Nucleic Acids Res. 16, 2659-2669 (1988)] in Gegenwart von Tetrazol umgesetzt. Die Oxidation des gebildeten Phosphits zum voll geschützten Phosphotriester erfolgte mit bd in Tetrahydrofuran/Pyridin/Wasser. Die Abspaltung des Oligonukleotids vom Träger und die Schutzgruppenabspaltung geschah nach Standardverfahren (siehe Oligonucleotides and Analogues, A Practical Approach, Ed. F. Eckstein, Oxford University Press Oxford, New York, Tokyo, 1991, S. 36). Das rohe Oligonukleotid wurde durch Dialyse von TBAF-Spuren befreit und anschließend durch RP-Chromatographie aufgereinigt. Die Titelverbindung wurde durch Lyophilisieren gewonnen.

Ausbeute: 6.5mg, weißes Pulver.

**Beispiel 3b**

**Konjugation des Oligonukleotids 3a mit 1c: 5'-[Et-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CH<sub>2</sub>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-O-phosphato)-GGAGIUICTUIUAGGICAGICGICGIIUIUIUICGAGICTUAICTUICTIC-3'-3'-dT (f: 2'-F)**

[0035] 5mg des in Beispiel 1d erhaltenen Oligonukleotids werden in 1ml NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Puffer (pH 9, 0.2M) gelöst und mit 100µl der unter Beispiel 1c hergestellten Lösung des N-(S-Ethyl-2-mercapto-eth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorid in DMF versetzt. Man rührt 3h bei Raumtemperatur, stellt den pH-Wert durch Zugabe von 0.01M Salzsäure auf 7.2 ein und fällt das Konjugat durch Zugabe von 9ml Ethanol bei -70°C aus. Die Reinigung der Titelverbindung geschah durch RP-Chromatographie.

**Ausbeute: 1.1mg, weißes Pulver.**

### Beispiel 3c

5 **Tc-99m-Tricarbonylkomplex des Oligonukleotids 3b**

**[0036]** 100µg 5  $^{99m}\text{Tc}$ -[Et-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CH<sub>2</sub>-CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-O-phosphato)-GGAGfUfCfUfUAGGfCAGfCGfCGfUfUfUfUfCGAGfCfUfCfUfCfC-3'-3'-dT (f: 2'-F) werden in 150µl Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8.5, 0.1M) gelöst. Man versetzt mit 180MBq [ $^{99m}\text{Tc}$ (OH)<sub>2</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Lösung [hergestellt in 10 Anlehnung an R. Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] und läßt das Reaktionsgemisch für 30min bei Raumtemperatur stehen. Die Markierungsausbeute wird mittels HPLC- und PAGE-Analyse bestimmt und ist >90%.

15 **BEISPIEL 4 : HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN BOVINSE-  
RUMALBUMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)**

### Beispiel 4a

**Konjugation des Proteins Bovinserumalbumin (BSA) mit 1c: Et-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CH<sub>2</sub>-CO-BSA**

**[0037]** 5mg BSA werden in 500µl 0.1M Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8.5) gelöst. Man setzt 100µl der unter Beispiel 1c hergestellten Lösung des N-(S-Ethyl-2-mercapto-eth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorid in DMF hinzu und rührt 2.5h bei Raumtemperatur. Das Konjugat wird durch Dialyse gegen PBS von nicht umgesetzten 1c befreit. Die so präparierte Lösung von 4a kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

**Ausbeute: 3.5mg Konjugat pro 1.3ml PBS**

### Beispiel 4b

30 **Tc-99m-Tricarbonylkomplex des Proteins 4a**

**[0038]** 1mg (371μl) des Konjugates 4a werden mit 180MBq [<sup>99m</sup>Tc(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Lösung [hergestellt in Anlehnung an R. Alberto et al., *Achievements and Prospects of New Radiotracers*, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch für 60min bei Raumtemperatur stehen. Die Markierungsausbeute wird mittels SE-HPLC bestimmt und ist >90%.

**BEISPIEL 5 : HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN EIN PEPTID GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)**

## 40 Beispiel 5a

**Konjugation des Peptids Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-OH mit 1c: Et-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-COOH)-CH<sub>2</sub>-CO-Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-OH**

45 **[0039]** 5mg des Peptids Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-OH (hergestellt in Analogie zu E. Atherton & R.C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis, IRL PRESS 1989, Oxford) werden in 0.5ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 1.52mg Triethylamin versetzt. Anschließend gibt man 100µl der unter Beispiel 1c hergestellten Lösung des N-(S-Ethyl-2-mercapto-eth-1-yl)-1-aza-4-oxa-3,5-dioxo-cyclohexan-hydrochlorid in DMF hinzu und rührt 3.5h bei Raumtemperatur. Das Konjugat wird durch RP-Chromatographie aufgereinigt und durch Lyophilisieren isoliert.

**Ausbeute:** 2.3mg (38.5%), weißes Pulver.  
**FAB-MS:** 1197

### Beispiel 5b

### Tc-99m-Tricarbonylkomplex des Peptids 5a

**[0040]** 1mg des Konjugates 5a werden mit 180MBq [ $^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3$ ] $^+$ -Lösung [hergestellt in Anlehnung an R.

Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S. 57 (Abstracts)] versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch für 30min bei Raumtemperatur stehen. Die Markierungsausbeute wird mittels SE-HPLC- bestimmt und ist >90%.

## 5 BEISPIEL 6: HERSTELLUNG EINES CHELATORS DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Beispiel 6a;

Herstellung von Di-t.-butyl-2,2'-[[2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethyl]-imino]-diacetat

10

[0041] 1g N-(2-Bromethyl)-iminodiessigsäure-di-t.butylester gelöst in 10 ml Methylenchlorid werden mit 213 mg Pyrazol versetzt und mit einer Mischung von 1ml 40%iger wässriger Tetrabutylammoniumhydroxidlösung und 1,14ml 5 molarer Natronlauge versetzt. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemperatur unter Schutzgas heftig gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit Wasser mehrmals gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch im Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt.

15

Ausbeute; 318 mg = 33% Öl

Nachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS

20

Beispiel 6b:

Herstellung von [2-(1H-Pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure, Trifluoracetat

25

[0042] 330mg Di-t.-butyl-2,2'-[[2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethyl]-imino]-diacetat (Beispiel 6a) werden in 3,3 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Lösung am Hochvakuum wird der Rückstand mit Ether verrührt. Nach dem erneuten Trocknen am Hochvakuum verbleiben 281mg Feststoff(85%)

Nachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS

30

## BEISPIEL 7: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN PROPYLAMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (I)

Beispiel 7a:

35

Herstellung von [2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure-monopropylamid

40

[0043] 268mg [2-(1H-Pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure, Trifluoracetat (Beispiel 6b) werden in 20 ml DMF gelöst und mit 110 µl Triethylamin versetzt. Dann werden unter Schutzgasatmosphäre 162mg Dicyclohexylcarbodiimid gelöst in 3ml DMF langsam zugetropft und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu der trüben Lösung werden 65 µl Propylamin gelöst in 3 ml DMF zugetropft, der Ansatz 1 Stunde gerührt, dann 65 µl Propylamin pur zugegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, die Lösung eingeeengt und der Rückstand chromatografisch im System Methylenchlorid/Methanol aufgereinigt. Ausbeute 48mg =23%

45

Nachweis spektroskopisch mit NMR, IR und MS

Beispiel 7b:

Tc-99m-Tricarbonylkomplex von [2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure-monopropylamid:

50

[0044] 2 mg [2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino]-diessigsäure-monopropylamid (Beispiel 7a) werden in 1 ml 0,1M Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8,5) gelöst und mit 37 MBq [<sup>99m</sup>Tc(OH)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Lösung, hergestellt in Anlehnung an R.Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S.57 (Abstracts), versetzt. 30 min wird bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend mittels HPLC analysiert: radiochemische Reinheit > 90%.

55

**Beispiel 7c:**

**Stabilitätsuntersuchung des Tc-99m-Tricarbonylkomplexes von {2-(1H-pyrazol-1-yl)-ethylimino}-diessigsäure-monopropylamid:**

[0045] Die nach Beispiel 7b hergestellte Lösung wird mit 20 mg Histidin versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die radiochemische Zusammensetzung mit der HPLC auf einer RP18-Säule untersucht: Das Chromatogramm ist unverändert. Der zu Vergleichszwecken hergestellte Tricarbonylkomplex mit Histidin hat erheblich kürzere Retentionszeiten.

**BEISPIEL 8: HERSTELLUNG EINES CHELATORS DER ALLGEMEINEN FORMEL (IV)****Beispiel 8a:****Herstellung von S-Methyl-thioglykolsäure-N-(2-methylthioethyl)-amid**

[0046] 6 ml 2-Methylthio-ethylamin werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst, mit 6,84 g S-Methyl-thioglykolsäure und mit 7,42 g N-Hydroxysuccinimid versetzt und unter Schutzgasatmosphäre mit 13,3 g Dicyclohexylcarbodiimid in 250 ml Methylenchlorid tropfweise versetzt. 3 h wird bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat 2x mit halbgesättigter Natriumbicarbonatlösung und 1x mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt: Ausbeute 10g = 86,7% d. Th.

**Beispiel 8b:****Herstellung von Bis-(2-methylthioethyl)-amin**

[0047] 5,18 g S-Methyl-thioglykolsäure-N-(2-methylthioethyl)-amid (Beispiel 8a) werden in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Schutzgasatmosphäre zu einer Suspension von 5,48 g Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird 18 h zum Rückfluß erwärmt. Unter Eisbadkühlung wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch Zutropfen von 100 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert, 1 h nachgerührt und dann weitere 700 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird 3x mit Methylenchlorid/Methanol 10/1 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser 1x gewaschen. Nach dem Einengen wird der Rückstand chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt: Ausbeute 1,5g = 32% d. Th.

**Beispiel 8c:****Herstellung von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycinmethylester:**

[0048] 165 mg Bis-(2-methylthioethyl)-amin (Beispiel 8b) werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 174 µl Diisopropylethylamin versetzt. Unter Schutzgas werden 92,7 µl Bromessigsäuremethylester gelöst in 20 ml Acetonitril zuge-  
tropft und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wird abgezogen, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und 2x mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt und der Rückstand chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gereinigt: Ausbeute 183mg = 77% d. Th.

**BEISPIEL 9: HERSTELLUNG EINES TRICARBONYL-TECHNETIUM-KOMPLEXES MIT EINEM AN PROPYLAMIN GEKOPPELTEN CHELATOREN DER ALLGEMEINEN FORMEL (IV)****Beispiel 9a:****Herstellung von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid:**

[0049] 170 mg N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycinmethylester werden in 7 ml Propylamin gelöst und unter Schutzgas 14 mg 2-Hydroxypyridin zugegeben. Der Ansatz wird 19 h auf 70 °C erwärmt. Die Lösung wird eingengt, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit Essigester reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, die Lösemittel abgezogen und der Rückstand chromatografisch mit dem Laufmittelsystem Methylenchlorid/Methanol gerei-

nigt: Ausbeute 183mg = 96% d. Th.

#### Beispiel 9b:

#### 5 Tc-99m-Tricarbonylkomplex von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid:

[0050] 2 mg N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid (Beispiel 9a) werden in 1 ml 0,1M Dinatriumphosphatpuffer (pH = 8,5) gelöst und mit 37 MBq [<sup>99m</sup>Tc(OH)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Lösung, hergestellt in Anlehnung an R.Alberto et al., Achievements and Prospects of New Radiotracers, 1997, C3, S.57 (Abstracts), versetzt. 30 min wird bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend mittels HPLC analysiert: radiochemische Reinheit > 90%.

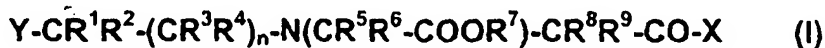
#### Beispiel 9c:

#### 15 Stabilitätsuntersuchung des Tc-99m-Tricarbonylkomplexes von N,N-bis-(2-methylthioethyl)-glycin-N'-propylamid:

[0051] Die nach Beispiel 9b hergestellte Lösung wird mit 20 mg Histidin versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die radiochemische Zusammensetzung mit der HPLC auf einer RP18-Säule untersucht; Das Chromatogramm ist unverändert. Der zu Vergleichszwecken hergestellte Tricarbonylkomplex mit Histidin hat erheblich kürzere Retentionszeiten.

#### Patentansprüche

#### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



30 worin

n für die Zahlen 0,1 oder 2 steht;

35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkenyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Polyalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkynyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Polyalkynyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Aryl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Alkylaryl- oder C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

R<sup>7</sup> für eine Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht;

45 X einen Rest O-R<sup>7</sup> darstellt oder einen Rest NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet, worin R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Polyalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkynyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Polyalkynyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Aryl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Alkylaryl- oder C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellen;

55 Y für einen R<sup>12</sup>-S-Rest steht, worin R<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkenyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Polyalkenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkynyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Polyalkynyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Aryl-, C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Alkylaryl- oder C<sub>5</sub>-C<sub>60</sub>-Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Koh-

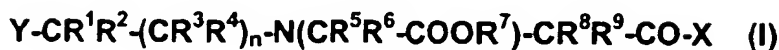
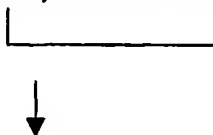
lenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{12}$  einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen  $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren Komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

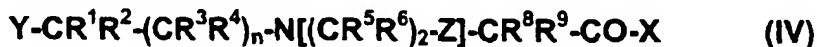
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  und  $R^9$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation steht.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest Y für einen monocyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest Y für einen Rest  $R^{12}-S$  steht, worin  $R^{12}$  für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl rest steht.
6. Verbindungen gemäß Anspruch 5, wobei der Rest  $R^{12}$  eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylkette darstellt.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest X für eine Gruppe  $O-R^7$  steht, worin  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht.
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest X für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$  steht, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen.
9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei der Rest X für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$  steht, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkylrest stehen.
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema



umsetzt, worin

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  und  $R^9$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und H in HX für ein Proton steht.

11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von radiopharmazeutischen Zusammensetzungen zur nicht invasiven in-vivo-Darstellung von Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe.
12. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Lösung oder in lyophilisierter Form enthält.
13. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin

n für die Zahlen 0,1 oder 2 steht;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8$  und  $R^9$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

X einen Rest  $O-R^7$  darstellt oder einen Rest  $NR^{10}R^{11}$  bedeutet, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten AptamerRest oder einen PNA-Rest darstellen;

Y für einen  $R^{12}$ -S-Rest steht, worin  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-

, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist; oder  $R^{12}$  einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellt;

oder Y für einen  $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Y für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

Z für einen  $R^{12}$ -S-Rest steht, worin  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellt, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen  $R^{13}R^{14}P$ -Rest steht, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkenyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkenyl-,  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Polyalkynyl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Aryl-,  $C_5$ - $C_{60}$ -Alkylaryl- oder  $C_5$ - $C_{60}$ -Arylalkylrest darstellen, welcher gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxy-Gruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist;

oder Z für einen monocyclischen oder polycyclischen Heteroaromaten steht, der mindestens ein Heteroatom aus der Reihe O, S, N und/oder P enthält;

sowie deren Komplexe mit Tricarbonyl-Technetium-I- oder Tricarbonyl-Rhenium-I-Resten der entsprechenden Radioisotope.

14. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  und  $R^9$  jeweils ein Wasserstoffatom darstellen.

15. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest Y für einen Rest  $R^{12}$ -S steht, worin  $R^{12}$  für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkylrest steht.

16. Verbindungen gemäß Anspruch 15, wobei der Rest  $R^{12}$  eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylkette darstellt.

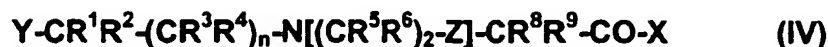
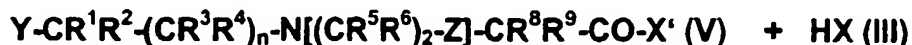
17. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest X für eine Gruppe  $O-R^7$  steht, worin  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder ein Alkali-Kation oder ein Erdalkali-Kation oder ein primäres, sekundäres oder tertiäres Ammoniumion steht.

18. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest X für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$  steht, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Peptidrest, Proteinrest, einen modifizierten bzw. unmodifizierten DNA oder RNA-Oligonukleotidrest, einen modifizierten oder unmodifizierten Aptamer-Rest oder einen PNA-Rest darstellen.

19. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest X für eine Gruppe  $NR^{10}R^{11}$  steht, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten  $C_1$ - $C_{60}$ -Alkylrest stehen.



20. Verbindungen gemäß Anspruch 13, wobei der Rest Z für einen Rest R<sup>12</sup>-S steht, worin R<sup>12</sup> für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub>-Alkylrest steht.
21. Verbindungen gemäß Anspruch 20, wobei der Rest R<sup>12</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylkette darstellt.
22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß nachfolgendem Reaktionsschema



umsetzt, worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die vorstehend angegebene Bedeutung haben, X' für eine Abgangsgruppe steht und H in HX für ein Proton steht.

23. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 13 zur Herstellung von radiopharmazeutischen Zusammensetzungen zur nicht invasiven in-vivo-Darstellung von Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe.
24. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) gemäß Anspruch 13 in Lösung oder in lyophilisierter Form enthält.



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 013 642 A3**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:  
02.08.2000 Patentblatt 2000/31

(43) Veröffentlichungstag A2:  
28.06.2000 Patentblatt 2000/26

(21) Anmeldenummer: 99250440.7

(22) Anmeldetag: 16.12.1999

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C07C 323/25**, C07F 13/00,  
C07H 21/00, A61K 51/10,  
A61K 51/08, A61K 51/04

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 21.12.1998 DE 19860289

(71) Anmelder:

Schering Aktiengesellschaft  
13353 Berlin (DE)

(72) Erfinder:

- Hilger, Christoph Stephan, Dr.  
13353 Berlin (DE)
- Berndorff, Dietmar, Dr.  
16540 Hohen-Neuendorf (DE)
- Blume, Friedhelm, Dr.  
13505 Berlin (DE)
- Dinkelborg, Ludger, Dr.  
13465 Berlin (DE)
- Heldmann, Dieter, Dr.  
13509 Berlin (DE)

(54) **Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium**

(57) Es werden neue Chelatoren sowie deren Tricarbonyl-Komplexe mit Technetium und Rhenium und die Anwendung dieser Verbindungen in der Radiodiagnostik und Radiotherapie beschrieben. Die neuen Chelatoren werden an sich in erkranktem Gewebe anreichernde Substanzen gekoppelt.

**EP 1 013 642 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 25 0440

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
D,X	WO 98 48848 A (ALBERTO ROGER ;SCHIBLI ROGER (CH); EGLI ANDRE (CH); MALLINCKRODT M) 5. November 1998 (1998-11-05) * Verbindung 7 in Abbildung 1 * * Seite 11; Tabelle 2 * ---	1-4,7, 11,12	C07C323/25 C07F13/00 C07H21/00 A61K51/10 A61K51/08 A61K51/04
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US ABE, YOSHIRO ET AL: "Synthesis and antimicrobial properties of N-substituted amino acid-type amphoteric containing a thio ether linkage" retrieved from STN Database accession no. 85:110387 XP002131480 * Zusammenfassung * & YUKAGAKU (1976), 25(7), 419-23, ---	1-4,7	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US OKADA, HISASHI ET AL: "Composition for processing silver halide color photographic material and photographic processing method" retrieved from STN Database accession no. 118:112883 XP002131481 * Zusammenfassung * & JP 04 204533 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD., JAPAN) 24. Juli 1992 (1992-07-24) --- -/--	1-4,7	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)  C07C C07F C07H A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>17. Mai 2000</b>	Prüfer <b>Bader, K</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument --- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 25 0440

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US OKEY, R. W. ET AL: "Predicting stability constants of various chelating agents using QSAR technology" retrieved from STN Database accession no. 129:85331 XP002131482 * Zusammenfassung * &amp; EMERGING TECHNOL. HAZARD. WASTE MANAGE. 7, 'PROC. I&amp;EC DIV. ACS SYMP.!' (1997), MEETING DATE 1996, 49-68. EDITOR(S): TEDDER, D. WILLIAM;POHLAND, FREDERICK G. PUBLISHER: PLENUM, NEW YORK, N. Y., ----</p>	1-4,7	
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US KISHIMOTO, SHINZO ET AL: "Silver halide color photographic materials" retrieved from STN Database accession no. 107:165332 XP002131483 * Zusammenfassung * &amp; JP 61 252552 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD., JAPAN) 10. November 1986 (1986-11-10) ----</p>	1-4,7	<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)</p>
X	<p>WO 95 05814 A (JOHNSON MATTHEY PLC ;ABRAMS MICHAEL JEFFREY (US); FRICKER SIMON PA) 2. März 1995 (1995-03-02) * Seite 6-7 * ----- -/--</p>	1,3,5,7	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>17. Mai 2000</b>	Prüfer <b>Bader, K</b>
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 25 0440

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X,P	YAMAMURA, NORIO ET AL: "Technetium-99m-Labeled Medium-Chain Fatty Acid Analogs Metabolized by beta.-Oxidation: Radiopharmaceutical for Assessing Liver Function" BIOCONJUGATE CHEM., Bd. 10, Nr. 3, 1999, Seiten 489-495, XP002137894 * Seite 490 *	1-12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>17. Mai 2000</b>	Prüfer <b>Bader, K</b>
<p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : nichtschriftliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



Europäisches  
Patentamt

Nummer der Anmeldung

EP 99 25 0440

### GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt, für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden, nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

### MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Ergänzungsblatt B

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Recherchenabteilung nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- ☒ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind, nämlich Patentansprüche:
- 1-12 (alle teilweise), gemäss Erfindung 4 (laut Ergänzungsblatt B vom 24-02-2000)
- ☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, nämlich Patentansprüche:



Europäisches  
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT  
DER ERFINDUNG  
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 99 25 0440

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

**1. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $X = "OR7"$  und  $Y = "R12S"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**2. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $X = "OR7"$  und  $Y = "R13R14P"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**3. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $X = "OR7"$  und  $Y = "mono- oder polycyclischer Heteroaromat"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**4. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $X = "NR10R11"$  und  $Y = "R12S"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**5. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $X = "NR10R11"$  und  $Y = "R13R14P"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**6. Ansprüche: 1-12 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $X = "NR10R11"$  und  $Y = "mono- oder polycyclischer Heteroaromat"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**7. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit  $X = "OR7"$  und  $Y = "R12S"$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**8. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)**





Europäisches  
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT  
DER ERFINDUNG  
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 99 25 0440

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit  $X = \text{"OR7"}$  und  $Y = \text{"R13R14P"}$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**9. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit  $X = \text{"OR7"}$  und  $Y = \text{"mono- oder polycyclischer Heteroaromat"}$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**10. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit  $X = \text{"NR10R11"}$  und  $Y = \text{"R12S"}$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**11. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit  $X = \text{"NR10R11"}$  und  $Y = \text{"R13R14P"}$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**12. Ansprüche: 13-24 (alle teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit  $X = \text{"NR10R11"}$  und  $Y = \text{"mono- oder polycyclischer Heteroaromat"}$  sowie deren Komplexe mit Technetium oder Rhenium, Verfahren zur Herstellung und Verwendung.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 25 0440

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17-05-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9848848	A	05-11-1998	EP	0879606 A	25-11-1998
			AU	7141398 A	24-11-1998
			NO	995160 A	13-12-1999
JP 4204533	A	24-07-1992	KEINE		
JP 61252552	A	10-11-1986	KEINE		
WO 9505814	A	02-03-1995	AU	698785 B	05-11-1998
			AU	7390794 A	21-03-1995
			CA	2170253 A	02-03-1995
			EP	0714294 A	05-06-1996
			FI	960849 A	23-02-1996
			HU	74947 A	28-03-1997
			JP	9501927 T	25-02-1997
			NO	960754 A	23-04-1996
			NZ	269596 A	26-05-1997
			US	5824673 A	20-10-1998
			ZA	9406262 A	20-03-1995

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
12 April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/25243 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07F 5/02, 19/00

(21) International Application Number: PCT/EP00/09856

(22) International Filing Date: 5 October 2000 (05.10.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
99203254.0 5 October 1999 (05.10.1999) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):  
MALLINCKRODT INC. [US/US]; 675 McDonell  
Boulevard, St. Louis, MO 63134 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): ALBERTO, Roger,  
Ariel [CH/CH]; St. Georgenstrasse 54, CH-8400 Win-  
terthur (CH).

(74) Agent: VAN SOMEREN, Petronella, Francisca, Hen-  
drika, Maria; Arnold & Siedsma, Sweelinckplein 1,  
NL-2517 GK The Hague (NL).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

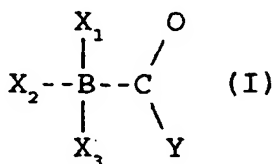
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CARBON MONOXIDE SOURCE FOR PREPARATION OF TRANSITION-METAL-CARBONYL-COMPLEXES



(57) Abstract: The present invention relates to compounds that have a novel use as a carbon monox-  
ide source and optionally as a reducing agent in the preparation of transition metal carbonyl com-  
plexes. The compounds are in general compounds of formula (I) wherein X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> and X<sub>3</sub> are the  
same or different and either a Lewis base or hydride and Y is a sigma donating group. The invention  
furthermore relates to a method for the preparation of borane carbonate and to the use of H<sub>3</sub>BCO as  
a reducing agent.

WO 01/25243 A1

CARBON MONOXIDE SOURCE FOR THE PREPARATION OF  
TRANSITION METAL CARBONYL COMPLEXES

The present invention relates to compounds that have a novel use as a carbon monoxide source and optionally as a reducing agent in the preparation of transition metal carbonyl complexes.

5 Carbonyl complexes are compounds that contain carbon monoxide as a coordinated ligand. Carbon monoxide is a common ligand in transition metal chemistry, in part due to the synergistic nature of its bonding to transition metals.

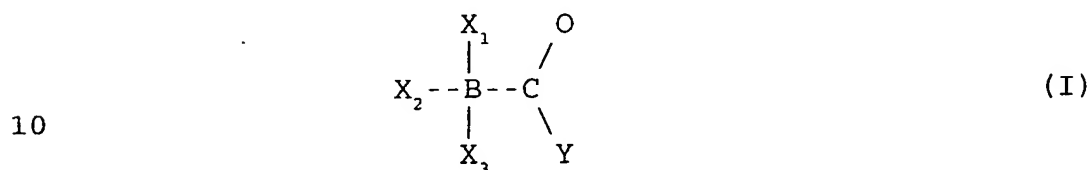
10 The bonding of CO to a metal consists of two components. The first component of the bonding is based on  $\sigma$ -donation, the overlap of a lone pair on the carbon atom with an empty d-orbital of the metal. The second component consists in  $\pi$ -back-donation from a filled d-  
15 orbital of the metal into an empty  $\pi^*$  orbital of the carbon atom of CO. This second component is called pi-backbonding or pi-backdonation.

The above described formation of carbonyl complexes with transition metals is crucial for the  
20 application of such compounds in the labeling of proteins, peptides and a variety of other compounds. For many applications these molecules are labeled by means of a so-called labeling kit which contains the necessary reagents. Current kits are based on boron hydride as the  
25 reducing agent, further contain tartrate, lactose and borate buffer, pH 11.5, and are filled with gaseous CO as the CO source. The disadvantages of these known reaction mixtures are the slow dissolution of CO into the reaction solvent resulting in a decreased yield of carbonyl  
30 complexes, the impossibility of industrial preparation of large amounts of CO filled kit vials and the slow diffusion of CO even through tightly closed vials. Moreover, the pH is rather high, which is not convenient.

It is the object of the present invention to provide an alternative for CO and sodium boron hydride that does not have the above stated drawbacks.

It has now been found that compounds of formula

5 I



wherein:

$\text{X}_1$  is -H;

15  $\text{X}_3$  and  $\text{X}_2$  are substituents which may be the same or different and are selected from the group consisting of -H,  $-\text{NH}_x\text{R}_y$  with  $x+y=3$ , or -R, wherein R is a substituent which is bound by a carbon atom to the nitrogen or boron, respectively, and is preferably alkyl or aryl;

20 Y is -OH,  $-\text{OH}_2$ , -OR or -NHR, wherein R is a substituent which is bound by a carbon atom to the nitrogen or oxygen, respectively, and is preferably alkyl or aryl; or salts thereof

can be used as a carbon monoxide (CO) source and

25 optionally also as a reducing agent in the preparation of metal carbonyl complexes in aqueous solution. If Y is -OH or  $-\text{OH}_2$ , the compounds are acids which can be deprotonated (i.e. with NaOH). In that case, the compounds which are isolated are the salts (borano carbonate anion  $\text{R}_3\text{B}-\text{COO}^{2-}$  plus the corresponding cation, e.g.  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  and  
30 others). The reducing agent function is only present if at least one of  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  and  $\text{X}_3$  is a hydrogen. For stability reasons it is preferred that two of  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  and  $\text{X}_3$  are -H. The carbon monoxide is released upon heating an aqueous  
35 solution of the compound.

The advantages of the above compounds are the following. CO is produced for the first time in aqueous media under controllable conditions (pH, temperature).

Carbonyl complexes of the claimed metals can be prepared  
40 in water at well defined conditions instead of organic

solvents or under high pressure and high temperature. The CO source and reducing agent can be present in the same single compound, which is convenient since reduction is practically always required for the preparation of  
5 carbonyls. In case the metal to be complexed is Tc-99m or Re-188/186 kits can be produced without the demand of filling a vial with toxic and volatile CO. A major advantageous embodiment is a molecule combining the different functionalities in one compound. Such compound  
10 can act as a reducing agent and as an in situ CO source, where the CO is only produced if a protic solvent (like water) or a Lewis acid is present.

By varying the substituents at the different positions various types of compounds can be obtained.

15 These can be subdivided in the following groups:

1. a borane carbonate compound in which  $X_1$ ,  $X_2$  and  $X_3$  are -H and Y is  $-OH_2$ , and/or the corresponding salts of the mono- or dideprotonated borane carbonate  $[H_3BCO_2]^{2-}$ ;
2. a borane amino acid (ammonia carboxy borane) in  
20 which  $X_1$  is  $NH_3$ ,  $X_2$  and  $X_3$  are -H and Y is -OH, and/or the corresponding salts of the monodeprotonated ammine borane carbonate  $[(NH_3)H_2BCO_2]^-$ ;
3. alkylated borane amino acids (trialkyl ammonia carboxy boranes) in which  $X_1$  is  $-NH_xR_y$  with  $x+y=3$ , wherein  
25 R is a substituent which is bound by a carbon atom to the nitrogen and is preferably alkyl or aryl,  $X_2$  and  $X_3$  are -H and Y is -OH.
4. compounds of formula I wherein  $X_1$  is an organic substituent bound by a carbon atom to boron,  $X_2$  and  $X_3$  are  
30 -H and Y is  $-OH_2$ .
5. compounds of formula I wherein  $X_1$  and  $X_2$  are organic substituents bound by a carbon atom to boron,  $X_3$  is -H and Y is  $-OH_2$ .
6. borane carboxylic acid alkylester compounds wherein  
35  $X_1$ ,  $X_2$  and  $X_3$  are as defined under 1-5 above and Y is  $OR'$ , in which R' is a substituent bound by a carbon atom to the oxygen, such as an alkyl, more in particular methyl or ethyl.

7. borane carbamate compounds wherein  $X_1$ ,  $X_2$  and  $X_3$  are as defined in 1-5 above and Y is  $NH_2$ ,  $NHR''$  or  $NR''_2$ , wherein  $R''$  is a substituent bound by a carbon atom to nitrogen, such as an alkyl, more in particular methyl or ethyl.

Particular examples of these compounds are:  
boranocarbonate derivatives:  $[H_3B-COOH_2]$ ,  $[H_3B-COOH]M$ ,  $[H_3B-COO]M_2$ ,  $Na[H_3B-COOCH_3]$ , wherein M is an alkali cation;  
boranocarbamates:  $Na[H_3BCONHCH_3]$ ,  $M[H_3B-CONH_2]$ , wherein M  
10 is an alkali cation;  
amine-boranocarbonates:  $[H_3N-BH_2-COOH]$ ,  $[H_3N-BH_2-COO]Li$ ,  $[(CH_3)_3N-BH_2-COOH]$ ,  $[(CH_3)_2HN-BH_2-COOH]$ ,  $[(CH_3)_2HN-BH_2-COO]Li$ ,  $[(CH_3)_2HN-BH_2-COOCH_3]$ ;  
amine-boranocarbamates:  $[H_3N-BH_2-CONH_2]$ ,  $[(CH_3)_2HN-BH_2-$   
15  $CONHC_2H_5]$

The compounds of the invention can be prepared by means of or analogous to the methods as described by Burg et al., J. Am. Chem. Soc. 59, 780 (1936) for  $BH_3CO$ ; Malone et al., Inorg. Chem. 6, 817 (1967) for  $M_2[H_3B-COO]$   
20 and  $M[H_3B-COOC_2H_5]$ ; Howe et al., Inorg. Chem. 10, 930 (1971) for  $M[H_3B-CONH_2]$ ; Spielvogel et al., J. Am. Chem. Soc. 102, 6343 (1980) for  $[H_3N-BH_2-COOH]$  and  $[(CH_3)_3N-BH_2-CONHC_2H_5]$ ; Spielvogel et al., Inorg. Chem. 23, 4322 (1984) for  $[(CH_3)_2HN-BH_2-COOCH_3]$ ; Spielvogel et al., Inorg. Chem.  
25 23, 1776 (1984) and J. Am. Chem. Soc. 98, 5702 (1976) for  $[H_3N-BH_2-CONH_2]$ ,  $[(CH_3)_2HN-BH_2-CONHC_2H_5]$ .

The invention further relates to a method for preparing transition metal carbonyl complexes, wherein one or more of the compounds defined above are used as  
30 the CO source and optionally as the reducing agent. This method comprises in summary the release of CO from any compound of the invention, in particular from one or more of the compounds 1-7, in water or buffer due to protolysis and subsequent hydrolytic reactions.  
35 Concomitantly, the metal with which a carbonyl should be formed is reduced by the hydride substituent attached to boron. The compounds of the invention, in particular compounds 1-7, are dissolved in water or buffer and the

metal is added either as a solid or as a solution. Protonation and hydrolysis of the compounds of the invention, in particular of compounds 1-7, releases CO. At the same time, the hydrides attached to the boron (-H) will reduce the metal center to a valency where the metal is able to coordinate the released CO. In that moment, carbonyl complexes are formed. The method according to the invention for preparing carbonyl complexes, thus comprises mixing the borano compounds of the invention with an aqueous solution of the metal in the form of a metal-ion or (per)metallate. "Metal" as used in this application is intended to encompass all forms of the metal, i.e. also metal ions and (per)metallates.

The compounds and method of the invention are suitable for the formation of any carbonyl complex, but in particular those in which the transition metal in the transition metal carbonyl complex is selected from the groups V-B to VIII-B metals. More in particular the method is suitable for preparing carbonyl complexes of the following transition metals: Vanadium (V), Chromium (Cr), Molybdenum (Mo), Tungsten (W), Manganese (Mn), Technetium (Tc), Rhenium (Re), Iron (Fe), Ruthenium (Ru), Osmium (Os), Cobalt (Co), Rhodium (Rh), Iridium (Ir) and Nickel (Ni) and their radioactive isotopes.

Furthermore, the invention provides a kit for preparing transition metal carbonyl complexes, comprising a compound according to the invention in aqueous solution, a stabilizing agent like tartrate, glucoheptonate, lactate, citrate and a buffer system like borate or phosphate. In a preferred embodiment thereof, the kit of the invention contains at least 2 mg borane carbonate, preferably in a borate buffer (pH 9.1) in an oxygen-free environment under a nitrogen atmosphere. It is preferred that the total volume of the solution after addition of the radioactive metal solution does not exceed 1 ml. However, larger volumes such as 2 or 3 ml may also be useful in certain circumstances. Suitable



incubation conditions comprise heating the solution for about 20 minutes to 75°C.

The compounds of the invention can furthermore be used in water for the reduction of organic compounds with a selectivity and reactivity comparable to boron hydride or cyanoborohydride.

In addition, it was found that  $H_3BCO$  can be prepared continuously from  $H_3B \cdot THF$  and reacted in situ with an alcoholic solution of potassium hydroxide to give  $K_2[H_3BCO_2]$ . The key to the preparation is the control of the equilibrium between  $H_3BCO$  and  $H_3B \cdot THF$ : THF is selectively condensed from the gas stream at -50°C, while  $H_3BCO$  (b.p. -64°C) passes on, carried by a stream of carbon monoxide. Subsequently, this gas mixture is directly bubbled through an ethanolic solution of KOH at -78°C. Nucleophilic attack of  $[OH^-]$  at the highly electrophilic carbon in  $H_3BCO$  leads to the formation of  $K_2[H_3BCO_2]$  in high yield. If required  $H_3BCO$  itself can be isolated in a cold trap at -78°C. This method of preparing  $H_3BCO$  is simpler and more convenient than the high pressure or ether-catalyzed procedures and can be scaled up to quantities of several grams or larger.

Thus, the invention relates to method for the preparation of borano carbonate, comprising the steps of:

- a) reacting  $BH_3 \cdot THF$  or a similar adduct in THF or a mixture of THF and another organic aprotic solvent with CO to generate  $H_3BCO$ ;
  - b) passing the  $H_3BCO$  thus generated through a cold solution of a hydroxide with a mono or dikationic counter ion and an aliphatic alcohol; and
  - c) after a suitable reaction time heating the alcoholic solution to precipitate the borano carbonate.
- The similar adduct is for example  $H_3B(Et_2O)$ . The hydroxide is for example selected from the group consisting of potassium hydroxide, sodium hydroxide or tetraalkyl ammonium hydroxide. The aliphatic alcohol can be selected from the group consisting of methanol, ethanol and isopropanol.

The compound  $H_3BCO$  is also part of this invention. It has reducing properties and can be used for that purpose for example in the preparation of carbonyl complexes without high pressure CO as described above but then in aprotic or only weakly protic solvents. It is also possible to use  $H_3BCO$  in situ while it is produced when CO is bubbled through THF solutions of "metals", such as for the synthesis of the macroscopic  $[TcCl_3(CO)_3]_2$  or Re analogue.

10           The use of the compounds according to the invention is more broadly applicable than solely for the preparation of carbonyl complexes, but can also be applied in other circumstances wherein a CO source in aqueous solution is required. The invention also relates  
15 to the use of borano carbonate or derivatives thereof as a reducing agent for organic substrates, such as esters, imines or aldehydes, in water. The reducing power of these compounds is comparable to  $BH_4^-$  or cyanoborohydride and they can thus be a substitute for e.g.  
20 cyanoborohydride in bulk industrial processes.

The present invention is further illustrated in the following examples, that are given for illustration purposes only.

25

### EXAMPLES

#### EXAMPLE 1

##### Preparation of $K_2H_3BCO_2$

##### 1. Synthesis of $BH_3 \cdot CO$

30           4 g of  $NaBH_4$  was carefully added to 15 ml of concentrated  $H_3PO_4$  (dried overnight under high vacuum at room temperature) in vacuo (1 mbar) under vigorous stirring over a period of 2 hours. The evolving  $BH_3$  was dried by passing it through a cool trap at  $-78^\circ C$  and was  
35 condensed in a second cool trap at  $-200^\circ C$  containing 70 ml of dry DME. The second trap was disconnected from the first trap and the vacuum line. The temperature was brought to  $-40^\circ C$ . Subsequently the trap was pressurized

with 1.3 bar of dry CO. The reaction mixture was stirred in a cool bath at  $-40^{\circ}\text{C}$  (dry ice with acetonitrile) under 1.3 bar of CO overnight.

5 2. Synthesis of  $\text{K}_2\text{H}_3\text{BCO}_3$

The gas outlet of the trap was connected to a 100 ml two-neck round-bottom flask (equipped with gas inlet and reflux condenser) containing 50 ml of dry ethanol and 3 g KOH. The cool bath of the trap was  
10 removed and the evolving  $\text{BH}_3 \cdot \text{CO}$  was bubbled slowly through the ethanolic KOH solution at  $0^{\circ}\text{C}$ . The DME solution was slowly heated to  $80^{\circ}\text{C}$  and the trap subsequently three times flushed with CO. After the evolution of  $\text{BH}_3 \cdot \text{CO}$  had stopped the ethanolic solution was refluxed for 30 min.  
15 After cooling the solution to room temperature  $\text{K}_2\text{H}_3\text{BCO}_2$  precipitated as a white powder which was filtered by a sintered glass filter, washed with ice cold ethanol and dried under vacuum.

20

**EXAMPLE 2**

Labeling experiment using a lyophilized kit

A labeling kit was prepared by lyophilizing 1 mg  $\text{K}_2[\text{BH}_3\text{COO}]$  in 0.1 ml of 0.1M PBS, pH 7.5 in a vial that  
25 was flushed with  $\text{N}_2$ . As an alternative a 0.1M borate buffer, pH 8.5 can be used.

For labeling, 1 ml of a generator eluted  $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$  saline solution is added. It was found that the yield is independent of the absolute amount of  $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ .  
30 The solution thus obtained is heated to  $75^{\circ}\text{C}$  for 20 min.

The yields are between 80 and 100% (trace 1 in Fig. 1) for pH 7.5; trace 3 in Fig. 1 for pH 8.5.

To establish the identity of the compound, picolinic acid was added directly to the reaction  
35 solution, in which the carbonyl complex had been prepared. HPLC revealed the complex  $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)(\text{pic})(\text{CO})_3]$  (Fig. 1, trace 2) by comparison with "cold" material, in the present case the same complex made with "cold"

Rhenium. The "hot" material is found by means of a radioactivity detector, whereas the "cold" material is detected with a UV detector.

5

**EXAMPLE 3**Labeling experiment with a so-called "wet kit"

A vial containing 2 mg borane carbonate and a generator eluate of pertechnetate in borate buffer, pH 9.1, in a total volume of 1 ml was heated for 20 min. to 75°C. The labeling yield of the product [ $^{99m}\text{Tc}(\text{OH})_2(\text{CO})_3$ ]<sup>+</sup> thus obtained was higher than 97%.

15 **EXAMPLE 4**Preparation of potassium hydrogen (carboxylato)-trihydroborate starting from  $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$ 

The apparatus used consisted of a 250 ml three-necked round-bottomed flask, connected to a cold-trap by a glass tube. The other two necks of the flask were sealed with rubber septa. A PTFE tube for the introduction of gas passed into the flask. From the outlet of the cold-trap, a PTFE tube passed into a 400 ml Schlenk tube. From the side-arm of the Schlenk tube passed a polytene tube leading to a silicone oil bubbler, which isolated the apparatus from the atmosphere.

The cold-trap and the Schlenk tube were immersed in Dewar flasks containing isopropanol. The apparatus was flushed with dry oxygen-free nitrogen for 30 minutes while the cold trap was cooled to -50°C and the Schlenk tube to -78°C by addition of dry ice to the respective Dewar flasks.

A solution of 5.0 g potassium hydroxide in 200 ml absolute ethanol was added to the Schlenk tube and allowed to cool to -78°C. The apparatus was briefly flushed with carbon monoxide, and 30 ml of a 1 mol dm<sup>-3</sup> solution of borane-tetrahydrofuran complex in tetrahydrofuran was introduced into the round-bottomed

flask. Carbon monoxide was bubbled into the solution so that approximately one bubble per second left the apparatus via the oil bubbler. The temperature of the middle cold-trap was maintained at between  $-45^{\circ}\text{C}$  and  $-55^{\circ}\text{C}$  by occasional addition of dry ice.

After two hours passage of carbon monoxide, 20 ml dimethoxyethane was introduced into the round-bottomed flask and an additional 20 ml dimethoxyethane was introduced into the middle cold-trap. Carbon monoxide was passed through the apparatus as before. After one hour, the Schlenk tube was disconnected from the rest of the apparatus, and allowed to warm to room temperature. The alcoholic solution was heated under reflux for 45 minutes. The resulting white precipitate was filtered off, washed with two 5 ml portions of absolute ethanol, and dried in vacuo to give 1.26 g product (43% based on  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ) as a white powder. Found K, 38.85% (gravimetric as  $\text{K}_2\text{Na}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ );  $\text{CH}_4\text{BKO}_2$  requires K, 39.9%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ) 0.80 (1:1:1:1 quartet,  $^1\text{J}(\text{H}-^{11}\text{B}) = 80 \text{ Hz}$ ; 1:1:1:1:1:1:1 septet,  $^1\text{J}(\text{H}-^{10}\text{B}) = 27 \text{ Hz}$ ).

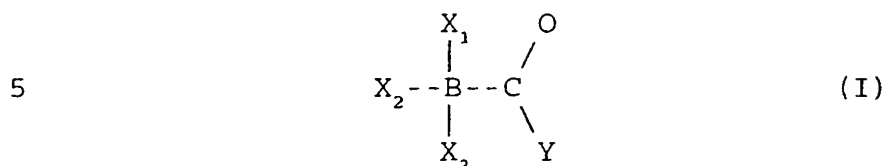
#### EXAMPLE 5

##### Reduction of the organic substrate sodium benzaldehyde-2-sulfonate with boranocarbonate in water

Potassium boranocarbonate (100 mg) and sodium benzaldehyde-2-sulfonate (40 mg) were mixed in water (1 ml) and left to stand for 30 min at room temperature. Quantitative formation of sodium 2-(hydroxymethyl)-benzene sulfonate was confirmed by the disappearance of the  $^1\text{H}$ -NMR signal of the starting material at  $\delta = 10.77$ , and the appearance of the product signal at  $\delta = 5.04$ . The reaction mixture was odorless at the end of the experiment, indicating that the sulfonate group had not been reduced.

## CLAIMS

## 1. Compounds of formula I



wherein  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  and  $\text{X}_3$  are the same or different and either  
 10 a Lewis base or hydride and Y is a sigma donating group.

## 2. Compounds as claimed in claim 1, wherein:

$\text{X}_1$  is -H;

$\text{X}_2$  and  $\text{X}_3$  are substituents which may be the same or  
 different and are selected from the group consisting of  
 15 -H,  $-\text{NH}_x\text{R}_y$  with  $x+y=3$ , or -R, wherein R is a substituent  
 which is bound by a carbon atom to the nitrogen or boron,  
 respectively, and is preferably alkyl or aryl;

Y is -OH,  $-\text{OH}_2$ , -OR or -NHR, wherein R is a substituent  
 which is bound by a carbon atom to the nitrogen or  
 20 oxygen, respectively, and is preferably an alkyl or aryl,  
 or salts thereof

for use as a carbon monoxide (CO) source and optionally  
 as a reducing agent in the preparation of metal carbonyl  
 complexes in aqueous solution.

25 3. Compound as claimed in claim 1 or 2 wherein  
 the compound is a borane carbonate compound in which  $\text{X}_1$ ,  
 $\text{X}_2$  and  $\text{X}_3$  are -H and Y is  $-\text{OH}_2$ , and/or the corresponding  
 salts of the mono- or dideprotonated borane carbonate  
 $[\text{H}_3\text{BCO}_2]^{2-}$ .

30 4. Compound as claimed in claim 1 or 2 wherein  
 the compound is a borane amino acid (ammonia carboxy  
 borane) in which  $\text{X}_1$  is  $\text{NH}_3$ ,  $\text{X}_2$  and  $\text{X}_3$  are -H and Y is -OH,  
 and/or the corresponding salts of the monodeprotonated  
 ammine borane carbonate  $[(\text{NH}_3)\text{H}_2\text{BCO}_2]^-$ .

35 5. Compounds as claimed in claim 1 or 2 wherein  
 the compounds are alkylated borane amino acids (trialkyl  
 ammonia carboxy boranes) in which  $\text{X}_1$  is  $-\text{NH}_x\text{R}_y$  with  $x+y=3$ ,  
 wherein R is a substituent which is bound by a carbon

atom to the nitrogen and is preferably alkyl or aryl,  $X_2$  and  $X_3$  are -H and Y is -OH.

6. Compound as claimed in claim 1 or 2 wherein  $X_1$  is an organic substituent bound by a carbon atom to boron,  $X_2$  and  $X_3$  are -H and Y is  $-OH_2$ .

7. Compounds as claimed in claim 1 or 2 wherein  $X_1$ ,  $X_2$  and  $X_3$  are as defined in claims 2-6 and Y is  $OR'$ , in which  $R'$  is a substituent bound by a carbon atom to the oxygen, in particular an alkyl, more in particular methyl or ethyl.

8. Compounds as claimed in claim 1 or 2 wherein  $X_1$ ,  $X_2$  and  $X_3$  are as defined in claims 2-6 and Y is  $NH_2$ ,  $NHR''$  or  $NR''_2$ , wherein  $R''$  is a substituent bound by a carbon atom to nitrogen, in particular an alkyl, more in particular a methyl or ethyl.

9. Compounds as claimed in claim 1 or 2, selected from the group consisting of the boranocarbonate derivatives  $[H_3B-COOH_2]$ ,  $[H_3B-COOH]M$ ,  $[H_3B-COO]M_2$ ,  $Na[H_3B-COOCH_3]$ , wherein M is an alkali cation; the boranocarbamates  $Na[H_3BCONHCH_3]$ ,  $M[H_3B-CONH_2]$ , wherein M is an alkali cation; the ammine-boranocarbonates  $[H_3N-BH_2-COOH]$ ,  $[H_3N-BH_2-COO]Li$ ,  $[(CH_3)_3N-BH_2-COOH]$ ,  $[(CH_3)_2N-BH_2-COOH]$ ,  $[(CH_3)_2N-BH_2-COO]Li$ ,  $[(CH_3)_2N-BH_2-COOCH_3]$  and the ammine-boranocarbamates  $[H_3N-BH_2-CONH_2]$ ,  $[(CH_3)_2HN-BH_2-CONHC_2H_5]$ .

10. Method for preparing transition metal carbonyl complexes, wherein one or more compounds as claimed in claims 1-13 are used as the CO source and optionally as the reducing agent.

11. Method as claimed in claim 10, wherein the transition metal in the transition metal carbonyl complex is selected from the groups V-B to VIII-B metals.

12. Method as claimed in claim 11, wherein the transition metal in the transition metal carbonyl complex is selected from the group consisting of Vanadium (V), Chromium (Cr), Molybdenum (Mo), Tungsten (W), Manganese (Mn), Technetium (Tc), Rhenium (Re), Iron (Fe), Ruthenium (Ru), Osmium (Os), Cobalt (Co), Rhodium (Rh), Iridium (Ir) and Nickel (Ni).

13. Kit for preparing transition metal carbonyl complexes, comprising at least one compound according to claims 1-9 in aqueous solution, optionally one or more stabilizers, optionally one or more additional reducing agents and a buffer system.

14. Kit as claimed in claim 13, wherein the stabilizers are selected from the group consisting of glucoheptonate, tartrate, citrate, lactate.

15 10 the additional reducing agents are selected from the group consisting of boron hydrides, dithionites,  $\text{SnCl}_2$ , sulfite.

16. Method for the preparation of borano carbonate, comprising the steps of:

15 a) reacting  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  or a similar adduct in THF or a mixture of THF and another organic aprotic solvent with CO to generate  $\text{H}_3\text{BCO}$ ;

b) passing the  $\text{H}_3\text{BCO}$  thus generated through a cold solution of a hydroxide with a mono or dikationic counter ion and an aliphatic alcohol; and

20 c) after a suitable reaction time heating the alcoholic solution to precipitate the borano carbonate.

17. Method as claimed in claim 16, wherein the similar adduct is  $\text{H}_3\text{B}(\text{Et}_2\text{O})$ .

25 18. Method as claimed in claim 16 or 17, wherein the hydroxide is selected from the group consisting of potassium hydroxide, sodium hydroxide or tetraalkyl ammonium hydroxide.

19. Method as claimed in claim 16 or 17, 30 wherein the aliphatic alcohol is selected from the group consisting of methanol, ethanol and isopropanol.

20. Method as claimed in claims 16-19, wherein the method is performed as described in example 4.

21. Use of  $\text{H}_3\text{BCO}$  as a reducing agent.

35 22. Use of borano carbonate or derivatives thereof as a reducing agent for organic substrates, such as esters, imines or aldehydes, in water.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

CT/EP 00/09856

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F5/02 C07F19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 48848 A (MALLINCKRODT MEDICAL, INC.) 5 November 1998 (1998-11-05) the whole document -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2001

Date of mailing of the international search report

13/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rinkel, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/EP 00/09856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9848848 A	05-11-1998	EP 0879606 A	25-11-1998
		AU 7141398 A	24-11-1998
		BR 9809409 A	13-06-2000
		EP 1019095 A	19-07-2000
		NO 995160 A	13-12-1999
		PL 336382 A	19-06-2000

---

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

This Page Blank (uspio)